

## Patent Reference /

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 61-037749  
 (43) Date of publication of application : 22.02.1986

(51) Int.Cl. C07C 35/44  
 C07C 47/46  
 C07C 49/727  
 C07C 69/025  
 C07C 69/03  
 C07C131/08  
 C07C141/12  
 C07D319/08  
 C07F 9/117  
 C07H 15/256  
 // A61K 31/045  
 A61K 31/11  
 A61K 31/12  
 A61K 31/215  
 A61K 31/255  
 A61K 31/335  
 A61K 31/70

(21) Application number : 59-162074

(71) Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22) Date of filing : 31.07.1984

(72) Inventor : FURUTA TAKUYA  
 KAISE HIROTSUGU  
 IZAWA TAKETOSHI

## (54) TRITERPENE DERIVATIVE

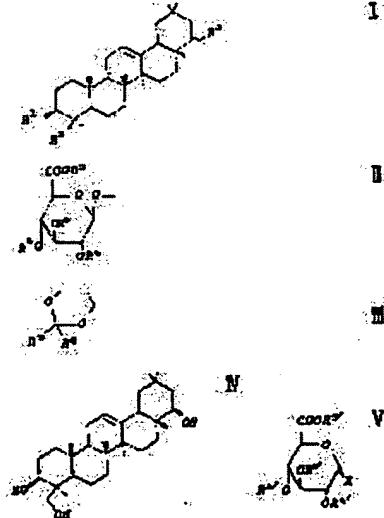
## (57) Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [R1 is OH, group of formula II (R4 is H or alkanoyl; R5 is H or alkyl), alkanoyloxy, etc.: R2 is hydroxymethyl, formyl, etc.; R1 and R2 may together form the group of formula III (R7 and R8 are R5); R3 is OH, oxo, hydroxyimino, sulfoxy, phosphonoxy, group of formula II, etc.] and its salt.

EXAMPLE: [Olean-12-ene-22,23(4 $\beta$ )-dioxo-3 $\beta$ -y]- $\beta$ -D-glucopyranoside uronic acid.

USE: It has excellent anticomplementary activity and blood platelet coagulation suppressing activity, and is useful as a preventive and remedy for immune diseases or autoimmune diseases such as nephritis, rheumatoid, systemic lupus erythematosus, etc., and thrombosis.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared e.g. by reacting the compound of formula IV with the compound of formula V (R4' is alkanoyl; R5' is alkyl), and reacting the product with the compound of formula (R6)2O or R6X (R6 is alkanoyl).



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

② 日本国特許庁 (JP) ② 特許出願公開  
 ② 公開特許公報 (A) 昭61-37749

③ Int.Cl.*	識別記号	厅内整理番号	③公開 昭和61年(1986)2月22日
C 07 C 35/44		7457-4H	
47/46		8018-4H	
49/727		7188-4K	
69/025		6556-4H	
69/03		6556-4H	
131/08		6785-4H	
141/12		7188-4H	
C 07 D 319/08		8214-4C	
C 07 F 9/117		7327-4H	
C 07 H 15/256		7330-4C	※審査請求 未請求 発明の数 1 (全19頁)

④発明の名称 トリテルベン誘導体

④特 願 昭59-162074  
 ④出 願 昭59(1984)7月31日

④発明者 古田 拓也 徳島県板野郡藍住町勝瑞字成長17-4  
 ④発明者 貝瀬 洋次 徳島県板野郡北島町新喜来字中芋28-15  
 ④発明者 井澤 武年 徳島県板野郡松茂町広島字南川向65-6  
 ④出願人 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
 ④代理人 弁理士 三枝 英二 外2名

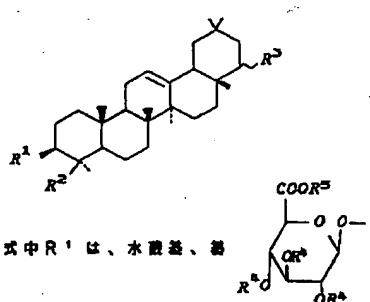
最終頁に続く

明細書

発明の名称 トリテルベン誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



ホオキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基又はホスホノオキシメチル基を示す。また R<sup>1</sup>

と R<sup>2</sup> とはそれらが結合して基 (R<sup>7</sup>)

及び R<sup>3</sup> はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を示す。)を形成してもよい。R<sup>3</sup> は水素基、ホキソ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルカノイルオキシ基、スルホオキシ基、ホスホノオキ

シ基又は基 (R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は前記に同じ。)を示す。ただし R<sup>1</sup> が基

(COOR<sup>5</sup>)

のとき、R<sup>6</sup> はヒドロキシメチ

ル基及びR<sup>3</sup>は水酸基であつてはならない。】  
で表されるトリテルベン誘導体及びその塩。

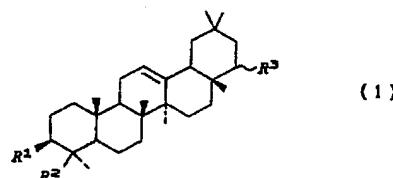
発明の詳細な説明

産業上の利用分野

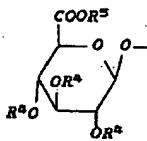
本発明はトリテルベン誘導体に関する。

発明の開示

本発明のトリテルベン誘導体は、文献未記載の新規化合物であつて、下記一般式で表される。

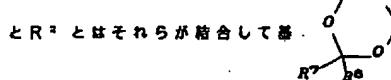


【式中R<sup>1</sup>は、水酸基、基

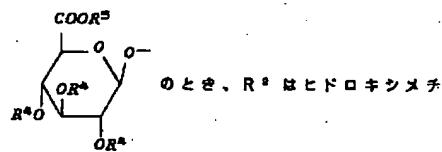
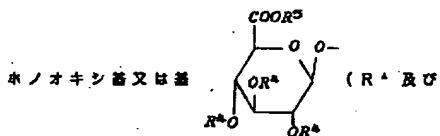


特開昭61-37749(2)

(R<sup>4</sup>は水素原子又は低級アルカノイル基、R<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、低級アルカノイルオキシ基又はホスホノオキシ基を示す。R<sup>3</sup>はヒドロキシメチル基、ホルミル基、低級アルカノイルオキシメチル基、スルホオキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基又はホスホノオキシメチル基を示す。またR<sup>1</sup>



(R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を示す。)を形成してもよい。R<sup>3</sup>は水酸基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルカノイルオキシ基、スルホオキシ基、ホス



ル基及びR<sup>3</sup>は水酸基であつてはならない。】  
上記一般式(1)で表される本発明の化合物は、保れた抗補体活性及び血小板凝聚抑制作用を有し、腎炎、リューマチ、全身性紅斑性狼瘡等の免疫疾患又は自己免疫疾患の予防及び治療薬並びに血栓症の予防及び治療薬として有用である。特に本発明の化合物は、低毒性で副作用が少なく、血中の吸収がよく、持続時間が長いという特徴を有している。

本明細書において、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>で示される各基はより具体的にはそれぞれ次のものを挙げることができる。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンタノイル、ヘキサノイル基等を挙げることができる。

とができ、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、アチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等を挙げることができる。低級アルカノイルオキシ基としては、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ベンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等を例示でき、また低級アルカノイルオキシメチル基としては、例えばホルミルオキシメチル、アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、イソブチリルオキシメチル、ベンタノイルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル基等を例示できる。

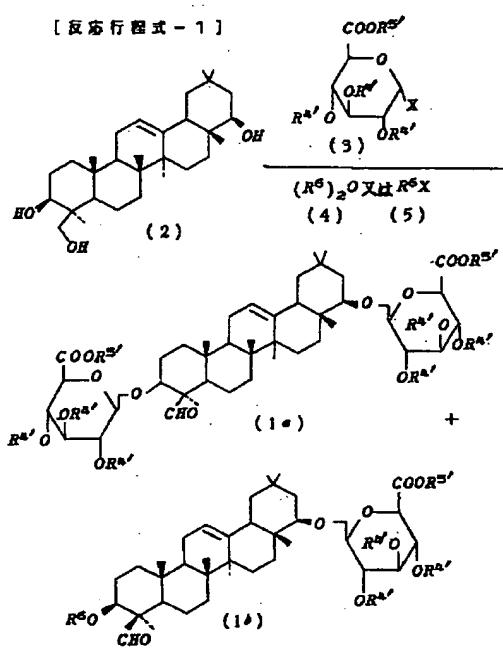
本発明化合物は、例えば以下に示す方法により容易に製造できる。

特許昭61-37749(3)

[式中  $R^{4''}$  は低級アルカノイル基、 $R^{5''}$  は低級アルキル基、 $R^6$  は低級アルカノイル基をそれぞれ示す。]

上記反応行程式-1において化合物(2)と化合物(3)との反応は、適当な溶媒中、触媒の存在下にて行われる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を例示できる。触媒としては、例えば炭酸銀、炭酸カルシウム等の炭酸塩を例示できる。反応温度は通常室温～150°C、好ましくは約40～100°Cの範囲とするのが好ましく、反応は通常約3～10時間で完結する。化合物(2)に対する化合物(3)の使用割合は、通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～3倍モル量とするのがよい。

かくして得られる反応生成物と化合物(4)又は(5)との反応は、無溶媒又は適当な溶媒中で、塩基性化合物の存在下に行われる。溶媒としては、例えば水、ピリジン等の芳香族アミン、無水酢酸、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、エーテル、クロロキサン等のエーテル類、ベ

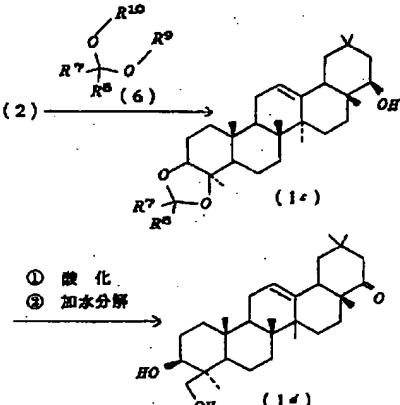


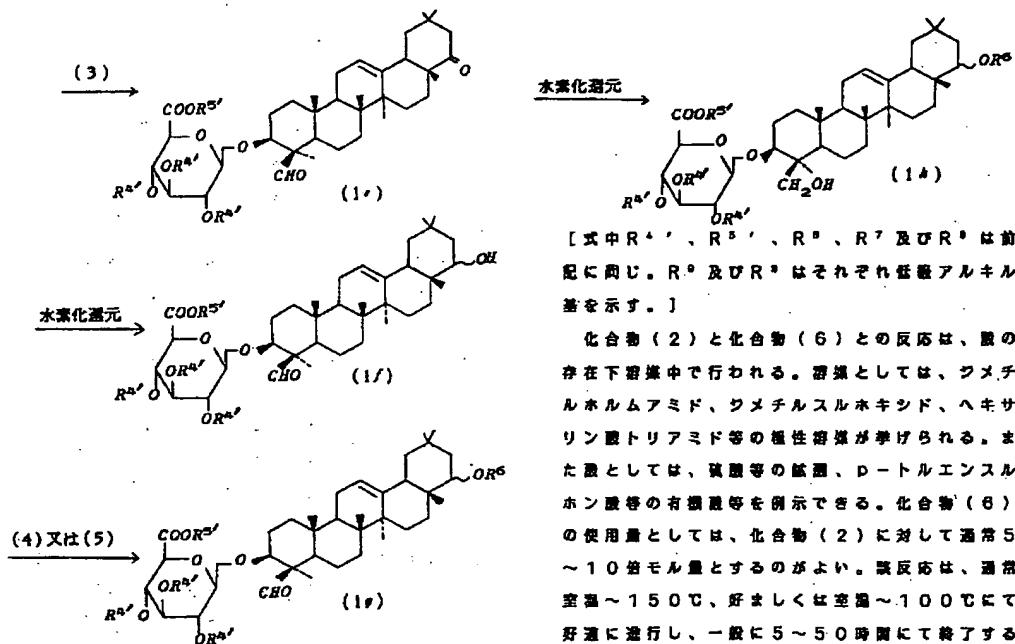
ンゼン、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素類を例示できる。塩基性化合物としては、例えば金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属及び該アルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、ピリジン、ビペリジン等のアミン類を例示できる。反応温度としては、約0～150°C、好ましくは約0～80°Cを採用するのがよい。反応時間は、通常0、5～24時間とされる。原料化合物(2)と化合物(3)との反応生成物に対する化合物(4)又は(5)の使用量は、少なくとも等モル、通常は等モル～大過剰量とされる。かくして化合物(1a)及び化合物(1b)が製造される。

上記で得られる化合物(1b)は常法に従い加水分解することにより一般式(1b)において  $R^{4''}$ 、 $R^{5''}$  及び  $R^6$  が共に水素原子である化合物に誘導できる。該加水分解反応は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、クロロキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類又はこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸、

臭化水素酸等の鉱物酸又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物の存在下にて行われる。また該加水分解反応は、通常0～150°C、好ましくは室温～120°Cにて好適に進行し、一般に1～24時間にて終了する。

[反応行程式-2]





[式中  $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は前記に同じ。 $R^9$  及び  $R^{10}$  はそれぞれ低級アルキル基を示す。]

化合物(2)と化合物(6)との反応は、酸の存在下溶媒中で行われる。溶媒としては、クメチルホルムアミド、クメチルスルホキシド、ヘキサンリン酸トリアミド等の極性溶媒が挙げられる。また酸としては、硫酸等の試薬、D-トルエンスルホン酸等の有機酸等を例示できる。化合物(6)の使用量としては、化合物(2)に対して通常5~10倍モル量とするのがよい。該反応は、通常室温~150°C、好ましくは空温~100°Cにて好適に進行し、一般に5~50時間にて終了する。

化合物(1c)から化合物(1d)を得る反応は、まず化合物(1c)を酸化し、次いで得られる化合物を加水分解することにより行われる。酸化反応は、酸化剤の存在下溶媒中で行われる。溶媒としては、クロロホルム、1,1,2,2-テトラクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類を例示できる。また酸化剤としては、ビリクニウムクロロクロメート等のクロメート類等を例示できる。酸化剤の使用量としては、化合物(1c)に対して通常0.8~1.5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常0~100°C、好ましくは空温~50°Cにて好適に進行し、一般に0.5~3時間にて終了する。次に加水分解反応は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、クロロホルム、1,1,2,2-テトラクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の試薬の存在下にて行われる。該反応は、通常空温~100°Cにて好適に進行し、一般に1~24時間にて終了する。

化合物(1d)と化合物(3)との反応は、前

記化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下にて行われる。

化合物(1d)から化合物(1f)を得る反応は、水素化還元剤の存在下溶媒中で行われる。溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、クエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。水素化還元剤としては、水素化錫系ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ナトリウムシアノボロヒドリド等を例示できる。特に水素化アルミニウムリチウムを用いるときは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の無水溶媒を用いるのがよい。水素化還元剤の使用量としては、化合物(1d)に対して通常少なくとも1モル、好ましくは2モル~3倍モル量とするのがよい。該反応は、通常-60~50°C、好ましくは-30°C~空温にて好適に進行し、一般に10分~3時間にて終了する。

化合物(1f)と化合物(4)又は(5)との

特開昭61-37749(6)

反応は、前記化合物(2)と化合物(4)又は(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

化合物(1d)から化合物(1h)を得る反応は、水素化還元剤の存在下溶媒中で行われる。用いられる水素化還元剤及び溶媒は、前記化合物(1e)から化合物(1f)を得る反応に用いられるそれらを使用できる。水素化還元剤の使用量としては、化合物(1d)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常0～50℃、好ましくは-30℃～空温にて好適に進行し、一般に1～24時間にて終了する。尚、該反応は、メチルオレンジやトリフルオロ酢酸を加えることにより有利に進行する。

化合物(1e)、(1f)、(1d)及び(1h)は、前記化合物(1b)の加水分解と同様の条件で、それぞれ対応するR<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及びR<sup>3</sup>が共に水素原子である化合物に開導することができる。

一般式(1)の化合物中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の

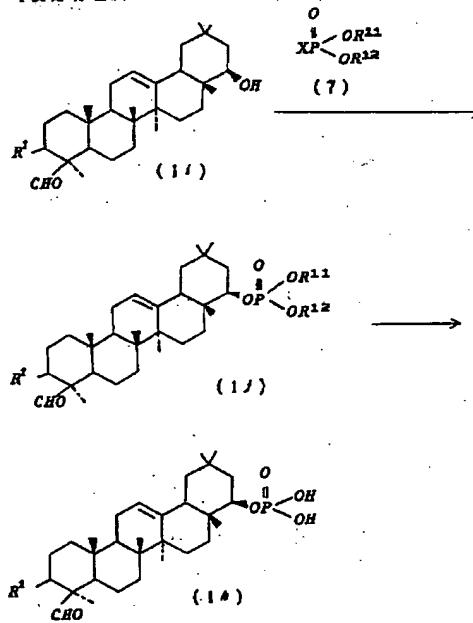
うち少なくとも一つがスルホオキシ基(R<sup>3</sup>の場合はスルホオキシメチル基である)を示す化合物は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち少なくとも一つが水酸基を示す一般式(1)の化合物を、ピリジン等の芳香族アミン類等の溶媒中、スルホン化剤として、三酸化イオウ-ピリジン錯塩等を用いて、0～100℃、好ましくは空温～70℃にて、1～24時間程度反応させることにより取得できる。

またR<sup>3</sup>にのみスルホオキシ基を導入する方法としては、まずR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とを前記化合物(2)と化合物(6)との反応と同様の反応条件下にて基

$\begin{array}{c} O \\ | \\ R \text{---} O \\ | \\ R^3 \end{array}$

ホニルオキシ化し、次いで前記化合物(1c)の加水分解と同様の反応条件下に加水分解すること方法を行えばよく、これにより、R<sup>1</sup>が水酸基、R<sup>2</sup>がヒドロキシメチル基、R<sup>3</sup>がスルホオキシ基である化合物を得ることができる。

【反応行程式-3】



【式中R<sup>1</sup>は前記と同じ。R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、それぞれハロゲン置換低級アルキル基を示す。】

化合物(1i)と化合物(7)との反応は、堿基性化合物の存在下溶媒中で行われる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリソシトリアミド等の極性溶媒、ピリジン等を例示できる。また堿基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属やこれらアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸氷塩、トリエチルアミン、ピベリジン等のアミン化合物等を例示できる。化合物(7)の使用量としては、化合物(1i)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～1.5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常0～100℃、好ましくは空温～70℃にて好適に進行し、一般に1～24時間にて終了する。

化合物(1J)から化合物(1K)を得る反応は、触媒の存在下溶媒中で行われる。溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、クロロホルム、シクロロメタン等のハログン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を例示できる。触媒としては、亜鉛末やリン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属等を例示できる。該反応は、通常0~50°Cにて好適に進行し、一般に0.5~3時間にて終了する。

一般式(1)の化合物において、R<sup>1</sup>がヒドロキシイミノメチル基及び/又はR<sup>1</sup>がヒドロキシイミノ基を示す化合物は、対応するR<sup>2</sup>がホルミル基及び/又はR<sup>2</sup>がオキソ基を示す化合物にヒドロキシルアミンを反応させることにより製造される。該反応は、塩基性化合物の存在下溶媒中で行われる。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素

類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハログン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等を例示できる。また塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属やこれらアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、トリエチルアミン、ビリジン、ビペリクン等のアミン化合物等を例示できる。ヒドロキシルアミンの使用量としては、原料化合物に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常空温~150°C、好ましくは空温~100°Cにて好適に進行し、一般に1~10時間にて終了する。

一般式(1)の化合物において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の少なくとも一つがホスホノオキシ基である化合物(R<sup>3</sup>の場合ホスホノオキシメチル基である)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の少なくとも一つが水酸基を示す化合物を、トリエチル

ホスフェート等のトリアルキルホスフェート、ビリジン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素中、塩基性化合物、例えばビリジン等のアミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下又は非存在下に、オキシ酸化リンと0~150°C、好ましくは空温~100°C付近にて1~20時間反応させ、次いで水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類又はこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸、臭化水素酸塩の鉱灰と空温~100°Cにて1~10時間反応させることにより製造される。

かくして得られるそれぞれの行程での目的物は、通常の分離手段により単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

尚、本発明の化合物は、光学異性体も当然に包含するものである。

本発明の一般式(1)で表されるトリアルキルホスホニルアミンは、医薬的に許容される塩基を作用させる

ことにより、容易に塩とすることができ、本発明はかかる塩をも包含する。上記において塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ビペラクン、モルホリン、ビペリクン、エチルアミン、メチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基を例示できる。

#### 実験例

以下、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

##### 実施例1

オレアン-3B, 23(4B)-ジホスホノオキシ-12, 21-フエンの製造

オレアン-12-エン-3B, 22B, 23(4B)-トリオール500mgをトリエチルホスフェート7mlに溶解し、オキシ酸化リン930mgを加え、空温で15時間搅拌した。次いでエタノール10ml及び水10mlを加え、1N塩酸でpH2とし、5.5時間還流した。反応混合物を精工

特開昭61- 37749(7)

チルで抽出し、常法により後処理をした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製して目的化合物1.87gを得た。

mp. 288~289°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> - CD<sub>3</sub>OD - 4:1)  
5.25 (1H, t), 5.22 (1H, d),  
5.16 (1H, d), 4.50 (1H, dd),  
3.55 (1H, ddd),  
3.39 (1H, dd), 1.20, 1.07,  
0.95, 0.92, 0.90, 0.89及び  
0.82 (各3H, s)

実験例2

オレアン-12-エン-3β, 23 (4β)-ジホスホノオキシ-21β, 22β-クオールの製造

オレアン-3β, 23 (4β)-ジホスホノオキシ-12, 21-クエン23.7gをテトラヒドロフラン4ml及びビリクン1mlの混合溶媒に溶解し、四塩化オスミウム100mgをテトラヒドロフ

ラン1mlに溶解した溶液を加え、室温で20時間攪拌した。常法により後処理を行った後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製して目的化合物8.4gを得た。

mp. 282~286°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  
5.20 (1H, t), 4.46 (1H, dd),  
3.45 (1H, m), 3.29 (1H, dd),  
3.15 (2H, brs),  
1.19, 1.09, 0.99, 0.96,  
0.92, 0.87及び0.79 (各3H, s)

実験例3

【オレアン-12-エン-22, 23 (4β)-ジオキソ-3β-イル】-β-D-グルコピラノシド ウロニツク アシツドの製造

メチル 【オレアン-12-エン-22, 23 (4β)-ジオキソ-3β-イル】-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート7.86gを無水エタノール6mlに溶解し、無水ビリクン8ml及びハイドロキシルアミン塩酸

塩1.74gを加え4時間還流した。反応終了後、常法により後処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してメチル 【オレアン-12-エン-22, 23 (4β)-ジヒドロキシイミノ-3β-イル】-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート6.49gを得た。

上記化合物200mgをメタノール30mlに溶解し、2M-苛性カリウムのメタノール溶液10mlを加え、室温で一夜攪拌した。反応終了後、2N-塩酸で中和し、常法により後処理を行った後、高速液体クロマトグラフィー（LS-410カラム、メタノール、水、酢酸）で精製して目的化合物13.8gを得た。

mp. 210~215°C

(184°Cより徐々に分解)

NMR (ビリクン-d<sub>6</sub>)

8.23 (1H, s), 5.24 (1H, t),  
5.08 (1H, d), 4.69 (1H, d),  
4.57 (1H, t), 4.33 (1H, t),

4.06 (1H, t), 3.60 (1H, dd),  
1.81, 1.37, 1.28, 1.04,  
0.98, 0.93及び0.91 (各3H, s)

実験例4

【オレアン-12-エン-22β-スルホオキシ-23 (4β)-オキソ-3β-イル】-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロニツク アシツドの製造

メチル 【オレアン-12-エン-22β-ヒドロキシ-23 (4β)-オキソ-3β-イル】-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート200mgを無水ビリクン3mlに溶解し、三塩化イオウ-ビリクン鉱塩6.2gを加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に水水を加え、0-ブタノールで抽出し、常法により処理してメチル 【オレアン-12-エン-22β-スルホオキシ-23 (4β)-オキソ-3β-イル】-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート23.6gを得た。

上記化合物200mgを常法により加水分解した

特開昭61- 37749 (8)

表、ダウエツクス (Dowex 50 W) で中和し、常法により後処理し、高速液体クロマトグラフィー (LS-410、メタノール、水、酢酸) で精製して目的化合物 13.4 gを得た。

m.p. 260~265°C (分離)

NMR (D<sub>6</sub>O)

5.26 (1H, t)、4.35 (1H, d)、  
4.15 (1H, d)、3.96 (1H, d)、  
3.75 (1H, d)、3.57 (1H, d)、  
3.42 (1H, t)、3.40 (1H, t)、  
3.27 (1H, t)、3.23 (1H, m)、  
1.13, 1.17, 1.05, 0.96,  
0.94, 0.85 及び 0.80 (各 3H, s)

実験例 5

ナトリウム [オレアン-12-エン-22β-グリコラムホスホノオキシ-23 (4β)-オキソ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22β-ヒドロキシ-23 (4β)-オキソ-3β-イル]

-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-β-D-グルコピラノシド ウロネート 400 mg を無水ビリラン 5 mL に溶解し、ピストリクロロエチルホスホリルクロライド 298 mg を加え、空器で一夜攪拌した。

反応終了後、常法により後処理を行つて、メチル [オレアン-12-エン-22β-(ヒドロキシ-2, 3, 4-トリクロロエチル)-β-D-グルコピラノシド ウロネート 525 mg を得た。

その 500 mg をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、亜鉛末 2 g 及び 1M-リン酸 1 カリウム 2 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、常法により後処理し、次いでアルカリ加水分解し、2N 硝酸で酸性にした後、メタノールで抽出し、抽出液を減圧下に濃縮乾固し、残渣をメタノール 3 mL に溶解し、0.1N-苛性ソーダで中和し、ナトリウム塩とした。次いで高速液体クロマトグラフィー (LS-410、メタノール、水、酢酸) で精製して目的化合物 16.5 mg を得た。

m.p. >300°C (268°C より徐々に分離)

NMR (D<sub>6</sub>O)

9.92 (1H, s)、5.27 (1H, t)、  
4.43 (1H, dd)、3.38 (1H, d)、  
3.72 (1H, dd)、3.42 (2H, m)、  
3.26 (1H, m)、1.21, 1.12,  
0.99, 0.91, 0.86, 0.83 及び  
0.77 (各 3H, s)

実験例 6

オレアン-12-エン-3β, 23 (4β)-イソブロピリデンクオキシ-22β-オールの製造  
オレアン-12-エン-3β, 22β, 23- (4β)-トリオール 2.0 g を乾燥グリセリルホルムアミド 200 mL に溶解し、触媒量のパラトルエンスルホン酸と 2, 2-ジメトキシプロパン 3.3 mL を加え、空器で一夜攪拌した。反応混合物を冷蔵炭酸ナトリウム水溶液 900 mL に加え、沈殿物を濾過回収し、水で洗浄後、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> で乾燥し、メタノールより再結晶して目的化合物 20.3 g を得た。

m.p. 168~170°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.88, 0.91, 1.00, 1.04,  
1.12, 1.16, 1.22, 1.38,  
1.44 (3H × 2, 各 s)  
3.23 (1H, d, J = 11.4 Hz)  
3.46 (2H, m)  
4.05 (1H, d, J = 11.4 Hz)  
5.27 (1H, m)

実験例 7

オレアン-12-エン-22-オキソ-3β, 23 (4β)-ジオールの製造

ビリクムクロロクロメート 400 mg とモレキュラーシーブス 400 mg をククロロメタン 600 mL に加え、0℃ で冷却した後、これにオレアン-12-エン-3β, 23 (4β)-イソブロピリデンクオキシ-22β-オール 19.0 g のタクロロメタン溶液 120 mL を加え、混合物を空器で 40 分攪拌した。反応を薄層クロマトグラフィーにより追跡した。反応混合物にイソブロビルアルコールを加えて反応を停止させた後、タクロロメタ

特開昭61- 37749(9)

ンを加え、次に濾過、洗浄し、濁液を留縮した。反応物をメタノール300ml及びクロロホルム300mlの混液に溶かした後、3N-塩酸50mlを加え、室温で一夜搅拌した。反応混合物を留縮した後、タクロロメタンで二回抽出し、重炭酸ソーダ水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、次に留縮して固形物を得た。これをカラムクロマトグラフィ (和光ケルC-200、クロロホルム) で精製して目的化合物32.8gを得た。

mp. 251~251.5°C

NMR (ビリシン-d<sub>6</sub>)

0.85, 0.93, 0.95, 1.18,  
1.25, 1.57 (21H, 各s)  
2.14 (1H, d, J=14.0Hz)  
2.40 (1H, dd, J=13.5, 4.6  
Hz)  
2.58 (1H, d, J=14.0Hz)  
3.64 (1H, dd, J=11.3, 4.3  
Hz)  
3.72 (1H, d, J=10.8Hz)

4.52 (1H, d, J=10.8Hz)  
5.29 (1H, t, J=3.2Hz)

実施例8及び9

メチル [オレアン-12-エン-3-アセトキシ-23(4β)-オキソ-22β-イル]-β-D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート及びビスマチル [オレアン-12-エン-23(4β)-オキソ-3β,22β-イル]-β-D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネートの製造  
オレアン-12-エン-3β,22β,23  
(4β)-トリオール500mg、炭酸銀900mg  
及び硫酸カルシウム2.5gに乾燥ベンゼン50  
mlを加え、8時間窒素気流下搅拌しながら還流し  
た。次に約15gのベンゼンを留去した後、40  
°Cに冷却し、プロム銀1.25gの乾燥ベンゼン  
溶液5mlを加えた後、5時間還流した。反応混合物  
に炭酸銀800mgを加え、更に1時間還流した。  
その後冷却し、濾過し、濁液を留縮して、油状物  
1.6gを得た。この物を乾燥ビリクン5mlに溶

かした後、0°Cで無水酢酸2.5mlで処理し、空  
器で一夜搅拌した。反応物を冷水にあけ、静置エ  
チルで2回抽出し、食塩水、3N-塩酸、食塩水、  
重炭酸ソーダ水溶液及び食塩水で順次洗浄した後、  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、留縮して固形物を得た。  
この物をカラムクロマトグラフィ (和光ケルC-  
200、ベンゼン-アセトニトリル) で精製して、  
メチル [オレアン-12-エン-3-アセトキ  
シ-23(4β)-オキソ-22β-イル]-β  
-D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノ  
シド ウロネート (実施例8) 256mg及びビス  
メチル [オレアン-12-エン-23(4β)-  
-オキソ-3β,22β-イル]-β-D-2,  
3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロ  
ネート (実施例9) 435mgを得た。

実施例8の化合物

mp. 213.5~215°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.84, 0.87, 0.90, 0.92,  
1.08, 1.09 (21H, 各s)

1.99, 2.00, 2.04 (12H, 各s)  
3.41 (1H, dd, J=3.2, 5.4Hz)  
3.73 (3H, s)  
3.98 (1H, d, J=9.7Hz)  
4.55 (1H, d, J=7.6Hz)  
4.67 (1H, dd, J=5.7, 12.4  
Hz)  
5.00 (1H, t, J=7.6Hz)  
5.2 (3H, m), 10.04 (1H, s)

実施例9の化合物

mp. 235~237°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.81, 0.85, 0.88, 0.91,  
1.08, 1.14 (21H, 各s)  
1.96, 1.97, 2.00, 2.01  
(21H, 各s)  
3.38 (1H, dd, J=1.3, 5.4Hz)  
3.41 (1H, dd, J=5.1, 3.0Hz)  
3.74 (3H, s), 3.75 (3H, s)  
3.98 (1H, d, J=9.5Hz)

特開昭61- 37749 (10)

410、メタノール、水、酢酸)で精製して目的化合物10mgを得た。

mp. 202~204°C

NMR (ピリジン-d<sub>5</sub>)

0. 91, 0. 93, 0. 95, 1. 13,  
1. 20, 1. 22, 1. 36 (21H, 各s)  
3. 83 (1H, dd, J=5. 2, 1. 8Hz)  
4. 07 (1H, t, J=8. 7Hz)  
4. 15 (1H, dd, J=8. 2, 8. 2Hz)  
4. 36 (1H, t, J=9. 2Hz)  
4. 63 (1H, t)  
4. 67 (1H, d, J=9. 2Hz)  
4. 99 (1H, d, J=8. 2Hz)  
5. 24 (1H, t, J=3. 1Hz)  
9. 59 (1H, s)

実施例10

【オレアン-12-エン-3β-ヒドロキシ-23(4β)-オキソ-22β-イル】-β-D-グルコピラノシド ウロニツク アシッドの製造  
メチル 【オレアン-12-エン-3-アセトキシ-23(4β)-オキソ-22β-イル】-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート100mgをメタノール5mlに溶かした後、10%水酸化カリウム水溶液2. 5mlを加え、窒素気流下に40°Cで一夜攪拌した。反応混合物を過剰のダウエックス-50W (H<sup>+</sup>型)に加え、撹拌後、遠心し、メタノール-クロロホルムで洗浄した後、濾液を精製して固形物を得た。これを高速液体クロマトグラフィ (HPLC)

(4β)-オキソ-3β, 22β-ジイル】-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート132mg、10%水酸化カリウム水溶液4ml及びメタノール8mlを用い、実施例10と同様に加水分解して目的化合物25mgを得た。

NMR (ピリジン-d<sub>5</sub>)

0. 72, 0. 82, 0. 95, 1. 14,  
1. 16, 1. 21, 1. 80 (21H, 各s)  
3. 62 (1H, dd, J=11. 8, 4. 9  
Hz)  
3. 81 (1H, dd, J=4. 9, 2. 5Hz)  
4. 12 (2H, m), 4. 33 (2H, m)  
4. 66 (4H, m)  
4. 97 (1H, d, J=7. 9Hz)  
5. 03 (1H, d, J=7. 9Hz)  
5. 20 (1H, t, J=3. 5Hz)  
10. 37 (1H, s)  
マススペクトル (70eV) m/z  
614, 521, 470, 454, 423.

382, 234, 219, 201

実施例12

オレアン-12-エン-22β-スルホオキシ-3β, 23(4β)-クオールの製造

オレアン-12-エン-3β, 23(4β)-イソブロピリデンクオキシ-22β-オール  
1. 0g、乾燥ピリジン20ml及び三酸化イオウ  
-ピリジン錯体4. 78mgを一夜空温で攪拌した後、常法に従い後処理し、更に3N-塩酸で加水分解して固形物を得た。この物をカラムクロマトグラ

フィ (フロリシル、クロロホルム-メタノール)  
で精製して目的化合物911mgを得た。  
mp. 171~171. 5°C  
NMR (メタノール-d<sub>4</sub>)  
0. 91, 0. 95, 0. 98, 1. 06,  
1. 18, 1. 20 (2H, 各s)  
3. 33 (1H, d, J=13. 4Hz)  
4. 07 (1H, m)  
4. 10 (1H, d, J=13. 4Hz)  
5. 24 (1H, m)

特開昭61- 37749 (11)

実施例 13

メチル [オレアン-12-エン-22, 23 (4 $\beta$ )- $\beta$ -オキソ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネートの製造  
オレアン-12-エン-22-オキソ-3 $\beta$ , 23 (4 $\beta$ )- $\beta$ -オール 6, 0 g, 炭酸銅 10, 87 g 及び硫酸カルシウム 30 g に乾燥ベンゼン 600 mL を加え、窒素気流下、攪拌しながら 4, 5 時間還流した後、40°C に冷却し、次にプロム袖 10, 44 g の乾燥ベンゼン溶液 60 mL を加え、再び 4, 5 時間還流した。炭酸銅 3, 0 g を加え、更に 1 時間還流の後、空浴に冷却し、濾過し、クロロホルム洗浄し、濾液を濃縮して油状物を得た。この物をカラムクロマトグラフィー (和光ゲル C-200、ベンゼン-アセトニトリル) で精製して目的化合物 8, 89 g を得た。  
mp. 155 ~ 156°C  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  
0, 75, 0, 77, 0, 85, 0, 87.

0, 96, 1, 08, 1, 21 (21H, 各s)  
1, 85 (1H, d, J=13, 2Hz)  
1, 91, 1, 95, 1, 98 (8H, 各s)  
2, 60 (1H, d, J=13, 2Hz)  
3, 45 (1H, dd, J=12, 3, 5, 9Hz)  
4, 46 (1H, d, J=9, 8Hz)  
4, 77 (1H, dd, J=9, 8, 7, 8Hz)  
4, 93 (1H, t, J=9, 8Hz)  
4, 96 (1H, d, J=7, 8Hz)  
5, 28 (1H, t, J=3, 5Hz)  
5, 35 (1H, t, J=9, 8Hz)  
9, 85 (1H, s)

実施例 14 及び 15

[オレアン-12-エン-22, 23 (4 $\beta$ )- $\beta$ -オキソ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコピラノシド ウロニック アシッド及びメチル [オレアン-12-エン-22, 23 (4 $\beta$ )- $\beta$ -オキソ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコピラノシド ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22, 23 (4 $\beta$ )- $\beta$ -オキソ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート 150 mg 及び 10% 水酸化カリウム水溶液 5 mL をメタノール 10 mL に加え、一夜窒素気流下で還流して加水分解し、反応混合物を漏斗のダウエツクス-50W (H<sup>+</sup>型) で酸性にして挿過し、濾液後、残留物を高速液体クロマトグラフィー (LS-410、メタノール-水-酢酸) で精製して [オレアン-12-エン-22, 23 (4 $\beta$ )- $\beta$ -オキソ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコピラノシド ウロニック アシッド (実施例 14) 42 mg 及びメチル [オレアン-12-エン-22, 23 (4 $\beta$ )- $\beta$ -オキソ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコピラノシド ウロネート (実施例 15) 38 mg を得た。

実施例 14 の化合物

mp. 180 ~ 182°C

NMR (ピリサン-d<sub>5</sub>)

0, 75, 0, 92, 0, 93, 0, 95,

1, 13, 1, 25, 1, 62 (21H, 各s)  
3, 63 (1H, dd, J=11, 2, 6, 4Hz)  
4, 12 (1H), 4, 43 (1H)  
4, 61 (1H), 4, 69 (1H)  
5, 05, 5, 22 (1H)  
10, 40 (1H, s)

実施例 15 の化合物

mp. 169 ~ 170°C

NMR (ピリサン-d<sub>5</sub>)

0, 77, 0, 83, 0, 84, 0, 95,  
1, 14, 1, 24, 1, 62 (21H, 各s)  
2, 13 (1H, d, J=14, 0Hz)  
2, 57 (1H, d, J=14, 0Hz)  
3, 62 (1H, dd, J=12, 2, 5, 8Hz)  
3, 76 (3H, s)  
4, 08 (1H, dd, J=9, 2, 7, 9Hz)  
4, 27 (1H, t, J=9, 2Hz)  
4, 49 (1H, t, J=9, 2Hz)

4.61 (1H, d, J=9.2 Hz)  
5.00 (1H, d, J=7.9 Hz)  
5.24 (1H, t, J=3.1 Hz)

#### 実施例 16~18

メチル [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ -ヒドロキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート、  
メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -ヒドロキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート及び  
メチル [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ , 23 (4 $\beta$ ) -ジヒドロキシ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネートの製造  
メチル [オレアン-12-エン-22, 23 (4 $\beta$ ) -ジオキソ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート2.09をメタノール20mLとテトラヒド

#### 特開昭61-37749 (12)

ロフラン5mLに密かし、0℃に冷却した後、ナトリウムシアノボロヒドリド3.26mLを加え、次にトリフルオロ酢酸4.00mLを10分間を要して加えた。反応混合物を3時間、0℃で窒素気流下に攪拌した後、重炭酸ソーダ水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濃縮して油状物2.02gを得た。この物をカラムクロマトグラフィー(和光ケルC-200:ベンゼン-アセトニトリル)で精製してメチル [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ -ヒドロキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート(実施例18) 1.57g、メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -ヒドロキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート(実施例17) 1.26g及びメチル [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ , 23 (4 $\beta$ ) -ジヒドロキシ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グル

ルコピラノシド ウロネート(実施例18) 9.0g  
のを夫々得た。

#### 実施例16の化合物

m.p. 151~152℃

#### NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.80, 0.90, 0.91, 0.98,  
1.12, 1.14 (2H, 各s)  
1.96, 1.99, 2.00 (9H, 各s)  
5.20 (1H, t, J=3.7 Hz)  
5.24 (1H, t, J=9.1 Hz)  
9.92 (1H, s)

#### 実施例17の化合物

#### NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.81, 0.86, 0.90, 0.92,  
1.03, 1.09, 1.14 (21H, 各s)  
1.96, 2.00, 2.01 (9H, 各s)  
3.38 (1H, dd, J=11.9, 6.1  
Hz)  
3.43 (1H, t, J=5.1 Hz)  
3.75 (3H, s)

4.00 (1H, d, J=9.5 Hz)  
4.60 (1H, d, J=8.1 Hz)  
5.00 (1H, dd, J=9.5, 8.1 Hz)

5.18 (1H, t, J=9.5 Hz)

5.24 (1H, t, J=9.5 Hz)

5.25 (1H, t, J=3.7 Hz)

9.93 (1H, s)

マススペクトル (70eV) m/z  
772 (M<sup>+</sup>), 770, 754, 712,  
439, 421, 411, 317, 257,  
234, 219, 178, 155

#### 実施例18の化合物

#### NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.86, 0.91, 0.94, 1.04,  
1.09, 1.11 (21H, 各s)  
2.012, 2.02, 2.07 (9H, 各s)  
2.06 (1H, t, J=11.6 Hz)  
3.21 (1H, d, J=11.6 Hz)  
3.32 (1H, dd, J=11.6, 4.9  
Hz)

3. 42 (1H, t, J = 4. 3 Hz)  
 3. 78 (3H, s)  
 4. 01 (1H, d, J = 9. 6 Hz)  
 4. 10 (1H, d, J = 11. 6 Hz)  
 4. 61 (1H, d, J = 8. 1 Hz)  
 5. 03 (1H, dd, J = 9. 5, 8. 1 Hz)  
 5. 18 (1H, t, J = 9. 5 Hz)  
 5. 24 (1H, t, J = 2. 7 Hz)  
 5. 28 (1H, t, J = 9. 5 Hz)  
 マススペクトル (70 eV) m/z  
 774 (M<sup>+</sup>), 756, 540, 522,  
 440, 423, 410, 317, 257,  
 234, 219, 175, 155  
 実験例 19  
 [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ -ヒドロキシ-  
 23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-  
 グルコビラノシド -ウロニツク アシッドの製造  
 メチル [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ -ヒ  
 ドロキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル]  
 - $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコビ

特開昭61- 37749 (13)  
 ラノシド ウロネート 182 mg を 2N-水酸化カリウム 1. 17 mL、メタノール 2 mL 及びテトラヒドロフラン 1 mL を用いて加水分解して目的化合物 67. 3 mg を得た。  
 mp. 190~193°C (分解)  
 NMR (ピリカン-d<sub>5</sub>)  
 0. 76, 0. 91, 0. 96, 0. 99,  
 1. 26, 1. 27, 1. 62 (21H, 各s)  
 1. 66 (1H, dd, J = 11. 4, 4. 0 Hz)  
 1. 75 (1H, t, J = 11. 4 Hz)  
 2. 28 (1H, ddd, J = 11. 8, 14. 7, 3. 3 Hz)  
 2. 46 (1H, dd, J = 14. 7, 5. 2 Hz)  
 3. 62 (1H, dd, J = 11. 8, 5. 2 Hz)  
 3. 85 (1H, dd, J = 11. 4, 4. 0 Hz)  
 4. 12 (1H, dd, J = 9. 6, 7. 4 Hz)

4. 34 (1H, t, J = 9. 6 Hz)  
 4. 63 (1H, t, J = 9. 6 Hz)  
 4. 73 (1H, d, J = 9. 6 Hz)  
 5. 05 (1H, d, J = 7. 4 Hz)  
 5. 23 (1H, t, J = 3. 3 Hz)  
 6. 9 (OH), 10. 39 (1H, s)  
 実験例 20  
 [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -ヒドロキシ-  
 23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル] - $\beta$ -D-  
 グルコビラノシド ウロニツク アシッドの製造  
 メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -ヒ  
 ドロキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル]  
 - $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコビ  
 ラノシド ウロネート 200 mg, 2N-水酸化  
 カリウム水溶液 1 mL 及びメタノール 3 mL を用い、  
 実験例 19 と同様に加水分解反応させて目的化合  
 物 100 mg を得た。  
 mp. 199~200°C  
 NMR (ピリカン-d<sub>5</sub>)  
 0. 76, 0. 92, 0. 99, 1. 19,

1. 25, 1. 28, 1. 63 (21H, 各s)  
 1. 65 (1H, dd, J = 13. 8, 2. 6 Hz)  
 1. 75 (1H, dd, J = 13. 8, 5. 6 Hz)  
 2. 29 (1H), 2. 38 (1H)  
 2. 45 (1H)  
 3. 63 (1H, dd, J = 12. 0, 5. 2 Hz)  
 3. 71 (1H, dd, J = 5. 6, 2. 6 Hz)  
 4. 12 (1H, dd, J = 9. 6, 7. 7 Hz)  
 4. 34 (1H, t, J = 9. 6 Hz)  
 4. 64 (1H, t, J = 7. 6 Hz)  
 4. 73 (1H, d, J = 9. 6 Hz)  
 5. 05 (1H, d, J = 7. 7 Hz)  
 5. 29 (1H, t, J = 3. 5 Hz)  
 7. 00 (OH), 10. 40 (1H, s)  
 実験例 21  
 メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -ア  
 セトキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル]

- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル- $\beta$ -グルコピラノシド ウロネートの製造  
メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -ヒドロキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル]  
- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル- $\beta$ -グルコピラノシド ウロネート 1, 13g を乾燥ビリクン 6g に溶かし、窒素気流下、搅拌しながら 0°C に冷却した後、無水酢酸 3ml を加え、室温で一夜搅拌した。反応混合物を濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水、3N-塩酸、食塩水、重炭酸ソーダ水及び食塩水で順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、次に精餾して油状物を得た。この物をカラムクロマトグラフィ (和光ゲル C-200; ベンゼン-アセトニトリル) で精製して目的化合物 1, 19g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0. 80, 0. 81, 0. 88, 0. 92.  
0. 99, 1. 12, 1. 15 (21H, 各s)  
1. 97, 2. 01, 2. 02 (12H, 各s)  
3. 39 (1H, dd, J=11. 0, 5. 5

Hz)  
3. 76 (3H, s)  
4. 01 (1H, d, J=9. 5Hz)  
4. 60 (1H, d, J=7. 9Hz)  
4. 63 (1H, t, J=3. 4Hz)  
5. 01 (1H, dd, J=9. 5, 7. 9Hz)  
5. 18 (1H, t, J=9. 5Hz)  
5. 25 (1H, t, J=9. 5Hz)  
5. 26 (1H, t, J=3. 1Hz)  
9. 94 (1H, s)

## マススペクトル (70eV) m/z

814 (M<sup>+</sup>), 812, 754, 739,  
452, 437, 421, 392, 317,  
276, 216, 201, 155

## 実施例 22

メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23 (4 $\beta$ ) -ヒドロキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル- $\beta$ -グルコピラノシド ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -ア

セトキシ-23 (4 $\beta$ ) -オキソ-3 $\beta$ -イル]  
- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル- $\beta$ -グルコピラノシド ウロネート 500mg、ナトリウムシアノボロヒドライド 1. 93g 及び微量のメチルオレンジをテトラヒドロフラン 20ml とメタノール 5ml との混液に溶かし、窒素気流下、搅拌しながら、トリフルオロ酢酸 2. 6ml を室温で加えた。反応混合物を常に酸性に保ち、一夜搅拌した。トリフルオロ酢酸を合計 4. 6ml 加えた後、搅拌し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、重炭酸ソーダ水溶液、食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、アモルファスの固体物を得た。この物をカラムクロマトグラフィ (和光ゲル C-200; ベンゼン-アセトニトリル) で精製して目的化合物 495mg を得た。

mp. 146~148°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0. 81, 0. 86, 0. 88, 0. 94.  
1. 00, 1. 12, 1. 13 (21H, 各s)  
2. 02, 2. 03, 2. 08 (12H, 各s)

2. 21 (1H, dd, J=13. 0, 2. 7Hz)  
3. 22 (1H, dd, J=11. 6, 7. 0Hz)  
3. 33 (1H, dd, J=11. 1, 5. 1Hz)  
3. 76 (3H, s)  
4. 03 (1H, d, J=9. 7Hz)  
4. 10 (1H, d, J=11. 6Hz)  
4. 82 (1H, d, J=7. 8Hz)  
4. 83 (1H, t, J=3. 5Hz)  
5. 04 (1H, dd, J=9. 7, 7. 8Hz)  
5. 18 (1H, t, J=9. 7Hz)  
5. 25 (1H, t, J=3. 5Hz)  
5. 28 (1H, t, J=9. 7Hz)

## 実施例 23

メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23 (4 $\beta$ ) -スルホオキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル- $\beta$ -グルコピラノシド ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23(4 $\beta$ )-ヒドロキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコビラノシド ウロネート250mgと粗水溶液-ビリラン脂体73.0mgを乾燥ビリラン5mgに含めし、50℃で5時間搅拌した。反応混合物を濾絞し、1N-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、濃縮して固形物を得た。この物をカラムクロマトグラフィ(和光ゲルC-200:クロロホルム-メタノール)で精製して目的化合物270mgを得た。

mp. 197~198℃(分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)

0. 82, 0. 90, 0. 98, 1. 00,  
1. 01, 1. 12, 1. 13(21H, 各s)  
2. 02, 2. 04, 2. 13(12H, 各s)  
3. 25(1H, dd, J=12, 1, 5, 2  
Hz)  
3. 76(3H, s)

加え、常法に従い加水分解した後、カラムクロマトグラフィ(和光ゲルC-200:メタノール-クロロホルム)で精製し、さらに高速液体クロマトグラフィ(LS-410:メタノール-0.1Mリン酸モノナトリウム)で精製して目的化合物3.07mgを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

0. 77, 0. 86, 0. 92, 0. 97,  
1. 07, 1. 11(21H, 各s)  
1. 98(3H, s)  
2. 92(1H, dd, J=9, 8, 7, 9Hz)  
3. 01(1H, t, J=9, 8Hz)  
3. 10(1H, d, J=9, 8Hz)  
3. 75(1H, d, J=9, 8Hz)  
3. 96(1H, d, J=9, 8Hz)  
4. 11(1H, d, J=7, 9Hz)  
4. 51(1H, t, J=3, 5Hz)  
4. 62(OH), 4. 76(OH)  
5. 23(1H, t, J=3, 5Hz)  
7. 18(OH)

3. 99(1H, d, J=10, 3Hz)  
4. 00(OH),  
4. 07(1H, d, J=9, 6Hz)  
4. 13(1H, d, J=10, 3Hz)  
4. 62(1H, t, J=4, 0Hz)  
4. 65(1H, d, J=8, 1Hz)  
5. 05(1H, dd, J=9, 6, 8, 1Hz)  
5. 14(1H, t, J=9, 6Hz)  
5. 28(1H, t, J=3, 6Hz)  
5. 28(1H, t, J=9, 6Hz)

#### 実験例24

[オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23(4 $\beta$ )-スルホオキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコビラノシド ウロニツク アシッドの製造

メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23(4 $\beta$ )-スルホオキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコビラノシド ウロネート443mg及び2N-水酸化カリウム水溶液8mlをメタノール20mlに

マススペクトル(70eV)m/z

482, 464, 440, 422, 407,  
278, 234, 216, 201, 187,  
174, 161, 145

#### 実験例25

[オレアン-12-エン-22 $\beta$ -ヒドロキシ-23(4 $\beta$ )-スルホオキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコビラノシド ウロニツク アシッドの製造

[オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23(4 $\beta$ )-スルホオキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコビラノシド ウロニツク アシッド200mg及び2N-水酸化カリウム水溶液4mlをメタノール20mlに加え、一段夜間蒸気浴下過濾した。反応混合物を常法に従い処理した後、高速液体クロマトグラフィ(LS-410:メタノール-0.1Mリン酸ナトリウム)で精製して目的化合物160mgを得た。

mp 274~280℃

NMR(D<sub>2</sub>O)

0.80, 0.88, 0.95, 0.96,  
0.99, 1.11, 1.15 (2H, 各s)  
3.30 (1H, t, J=8, 2Hz)  
3.40 (1H, t, J=8, 2Hz)  
3.43 (1H, t, J=8, 2Hz)  
3.58 (1H, d, J=8, 2Hz)  
4.12 (1H, d, J=9, 9Hz)  
4.17 (1H, d, J=9, 9Hz)  
4.37 (1H, d, J=8, 2Hz)  
5.27 (1H, t, J=3, 4Hz)

#### 実施例26

メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23(4 $\beta$ )-ヒドロキシイミノ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコビラノシド ウロネートの製造  
メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23(4 $\beta$ )-オキソ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコビラノシド ウロネート 300mgとヒドロキシアミン置換量 30.7mgとを、乾燥エタノール 3mlと

5.18 (1H, t, J=9, 7Hz)  
5.25 (2H, m)、6.93 (1H, s)  
7.54 (1H, s)

#### 実施例27

[オレアン-12-エン-22-ヒドロキシ-23(4 $\beta$ )-ヒドロキシイミノ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコビラノシド ウロニック アシッドの製造

メチル [オレアン-12-エン-22 $\beta$ -アセトキシ-23(4 $\beta$ )-ヒドロキシイミノ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコビラノシド ウロネート 170mg及び2N-水酸化カリウム 1.23mlとをメタノール 10mlとクライム 2mlとに浴かし、密閉気流下 50°Cで一夜攪拌して加水分解し、生成物を高速液体クロマトグラフィ (LS-410; メタノール-水-酢酸) で精製して目的化合物 1.18mgを得た。

mp 237~238.5°C (分解)

NMR (ビリジン-d<sub>6</sub>)

#### 特開昭61-37749(16)

乾燥ビリジン 3mlとに浴かし、密閉気流下、攪拌しながら、4時間還流した。反応混合物を冷却した後、漏過しクロロホルムで2回抽出し、還炭酸ソーダ水溶液及び食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸留して、アモルファス状の固形物を得た。この物をカラムクロマトグラフィ (和光グルC-200; クロロホルム) で精製して目的化合物 270mgを得た。

mp. 163~164°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.80, 0.84, 0.89, 0.94,  
0.99, 1.13, 1.22 (21H, 各s)  
2.01, 2.02 (12H, 各s)  
3.27 (1H, dd, J=10, 3, 6, 4Hz)  
3.75 (3H, s)  
4.00 (1H, d, J=9, 7Hz)  
4.60 (1H, d, J=8, 1Hz)  
4.62 (1H, t, J=4, 0Hz)  
5.00 (1H, dd, J=9, 7, 8, 1Hz)

0.94, 0.96, 0.98, 1.18,  
1.27, 1.84 (21H, 各s)  
3.59 (1H, dd, J=11, 6, 4, 8Hz)  
3.71 (1H, dd, J=8, 0, 2, 8Hz)  
4.08 (1H, dd, J=9, 6, 8, 0Hz)  
4.34 (1H, t, J=9, 6Hz)  
4.61 (1H, t, J=9, 6Hz)  
4.72 (1H, d, J=9, 6Hz)  
5.09 (1H, d, J=8, 0Hz)  
5.31 (1H, t, J=3, 2Hz)  
8.26 (1H, s)  
4.78 (1H, d, J=9, 8Hz)  
5.13 (1H, d, J=7, 6Hz)  
5.32 (1H, t, J=3, 4Hz)

#### 実施例28

メチル [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ , 23(4 $\beta$ )- $\alpha$ ヒドロキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2,3,4-トリアセチル-グルコビラノシド ウロネートの製造

特開昭61- 37749 (17)

メチル [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ -ヒドロキシ-23(4 $\beta$ )-オキソ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート250mgとナトリウムシアノボロハイドライド406mgとを、メタノール4mlとテトラヒドロフラン2mlとの混合溶媒に溶かし、トリフルオロ酢酸498mgを加えた。反応液をメチルオレンジを使用して常に酸性に保ちつつ、一夜攪拌した。反応混合物を濾絞り、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、重炭酸ソーダ水及び食塩水で洗浄の後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾絞りて油状物を得た。この物をカラムクロマトグラフィイ(和光ケルC-200; ベンゼン-アセトアセトニトリル)で精製して目的化合物196mgを得た。

mp. 204~205°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0. 84, 0. 90, 0. 92, 0. 93,  
0. 96, 1. 11, 1. 12 (21H, 各s)  
1. 34 (1H, t, J=11. 6Hz)

1. 39 (1H, dd, J=11. 6, 5. 4Hz)  
2. 008, 2. 014, 2. 07 (9H, 各s)  
2. 08 (1H, OH)  
3. 21 (1H, t, J=9. 9Hz)  
3. 31 (1H, dd, J=11. 3, 5. 4Hz)  
3. 53 (1H, dd, J=11. 6, 5. 4Hz)  
3. 75 (3H, s)  
4. 00 (1H, d, J=9. 5Hz)  
4. 08 (1H, d, J=9. 9Hz)  
4. 60 (1H, d, J=7. 7Hz)  
5. 03 (1H, dd, J=9. 5, 7. 7Hz)  
5. 19 (1H, t, J=9. 5Hz)  
5. 20 (1H, m)  
5. 27 (1H, t, J=9. 5Hz)

実験例29

(オレアン-12-エン-22 $\alpha$ , 23(4 $\beta$ )

-ジヒドロキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-グルコピラノシド ウロニツク アシツドの製造  
メチル [オレアン-12-エン-22 $\alpha$ , 23(4 $\beta$ )-ジヒドロキシ-3 $\beta$ -イル]- $\beta$ -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート166mgをメタノール8mlとツグライム2mlとの混合液中、2N-水酸化カリウム水溶液0. 88mlを用いて加水分解して目的化合物67mgを得た。

mp. 228~229°C

NMR (ビリカン-d<sub>5</sub>)

0. 81, 0. 96, 0. 97, 0. 99,  
1. 30, 1. 55 (21H, 各s)  
1. 67 (1H, dd, J=12. 2, 4. 6Hz)  
1. 76 (1H, t, J=12. 2Hz)  
3. 59 (1H, dd, J=11. 3, 4. 3Hz)  
3. 66 (1H, d, J=11. 6Hz)  
3. 86 (1H, dd, J=12. 2, 4. 6

Hz)  
4. 14 (1H, dd, J=9. 5, 7. 9Hz)  
4. 35 (1H, t, J=9. 5Hz)  
4. 40 (1H, d, J=11. 8Hz)  
4. 63 (1H, t, J=9. 5Hz)  
4. 75 (1H, d, J=9. 5Hz)  
5. 17 (1H, d, J=7. 9Hz)  
5. 24 (1H, t, J=3. 1Hz)

実験例30

22-オキソ-3 $\beta$ , 23(4 $\beta$ )-メチレンジオキシ-オレアン-12-エンの製造  
オレアン-12-エン-22-オキソ-3 $\beta$ , 23(4 $\beta$ )-ジオール1. 0g、ジメトキシメタン1. 94ml及び精製度200mlを乾燥N. N-クメチルホルムアミド10mlに溶かし、2日間40°Cで攪拌した。反応混合物を濾絞り、精製炭酸ソーダ水にそそいだ後、酢酸エチルで2回抽出し、重炭酸ソーダ水溶液及び食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した後、濾絞りて油状物を得た。この物をカラムクロマトグラフィイ(和光ケル

特許号61- 37749 (18)

C-200: ベンゼン-アセトニトリル) で精製して目的化合物を定量的に得た。

m.p. 221~223°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0. 80, 0. 95, 0. 997, 1. 00,  
1. 02, 1. 23, 1. 40 (21H, 各s)  
2. 03 (1H, dd, J = 14. 6, 3. 0  
Hz)  
2. 44 (1H, d, J = 14. 6 Hz)  
3. 44 (1H, m)  
3. 45 (1H, d, J = 11. 3 Hz)  
4. 03 (1H, d, J = 11. 3 Hz)  
4. 81 (1H, d, J = 6. 2 Hz)  
4. 95 (1H, d, J = 6. 2 Hz)  
5. 30 (1H, t, J = 3. 5 Hz)

実施例 31

22-オキソ-3β, 23(4β)-エチレン  
グオキシ-オレアン-12-エンの製造  
オレアン-12-エン-22-オキソ-3β,  
23(4β)-グオール 1. 0g, 1. 1-ジメ

トキシプロパン 1. 9g 及び放電燈のバラトルエ  
ンスルホン酸を乾燥 N, N-ジメチルホルムアミ  
ド 10g に浴かし、40~50°C で一夜攪拌した。  
常法に従い後処理して目的化合物 1. 12g を得  
た。

m.p. 200~202°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0. 86, 0. 95, 0. 998, 1. 005,  
1. 012, 1. 23, 1. 37 (21H, 各  
s)  
1. 29 (3H, d, J = 5. 3 Hz)  
1. 92 (1H, dd, J = 8. 9, 2. 8 Hz)  
2. 01 (1H, dd, J = 13. 4, 4. 6  
Hz)  
2. 05 (1H, dd, J = 14. 0, 2. 8  
Hz)  
2. 10 (1H, t, J = 13. 4 Hz)  
2. 23 (1H, ddd, J = 13. 4,  
13. 4, 11. 6, 4. 6 Hz)  
2. 32 (1H, ddd, J = 13. 4, 5. 5,

4. 6 Hz)  
2. 45 (1H, d, J = 14. 0 Hz)  
3. 44 (1H, d, J = 11. 0 Hz)  
3. 45 (1H, m)  
4. 09 (1H, d, J = 11. 0 Hz)  
5. 00 (1H, q, J = 5. 2 Hz)  
5. 30 (1H, t, J = 3. 7 Hz)

(以上)

代理人弁理士 三 桥 英 二

第1頁の続き

④Int. Cl.	識別記号	序内整理番号
// A 61 K 31/045		7330-4C
31/11	A B G	7330-4C
31/12	A C J	7330-4C
31/215	A B A	7330-4C
31/295	A B B	7330-4C
31/335		7330-4C
31/70	A C B	7252-4C